

DOCKET NO.: 213445US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: NAKAGAMI Hiroaki et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP00/01606

INTERNATIONAL FILING DATE: March 16, 2000

FOR: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

#3  
AKD  
11/19/01

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

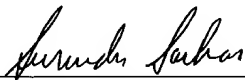
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Japan	11-72145	17 March 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP00/01606. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

SP00/01606

PCT/JP 00/01606

16.03.00

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 05 MAY 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 3月17日

(4)

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第072145号

出願人

Applicant (s):

第一製薬株式会社

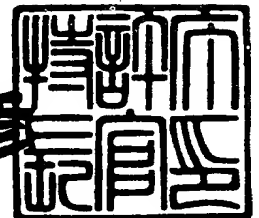
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 4月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3027874

【書類名】 特許願

【整理番号】 P01091103

【提出日】 平成11年 3月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 中上 博秋

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 鈴木 達也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 小林 英夫

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 黒沢 晃

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100106909

【弁理士】

【氏名又は名称】 棚井 澄雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 不快味を呈する薬物、ワックス状物質および糖アルコールを含有する粒状医薬組成物。

【請求項 2】 不快味を呈する薬物およびワックス状物質を含有する粒状物と糖アルコールとを含有するものである請求項 1 記載の粒状医薬組成物。

【請求項 3】 不快味を呈する薬物が、ワックス状物質に難溶性の薬物である請求項 1 また 2 記載の粒状医薬組成物。

【請求項 4】 不快味を呈する薬物が、水溶性でワックス状物質に難溶性の薬物である請求項 1 または 2 記載の粒状医薬組成物。

【請求項 5】 ワックス状物質が、融点  $40 \sim 150^{\circ}\text{C}$  のワックス状物質である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 6】 ワックス状物質が、硬化油、植物性または動物性油脂、高級アルコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪酸、グリセリン脂肪酸エステルおよびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 7】 糖アルコールが、エリスリトール、キシリトール、ソルビトールおよびマルチトールから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

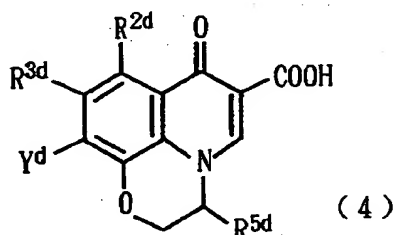
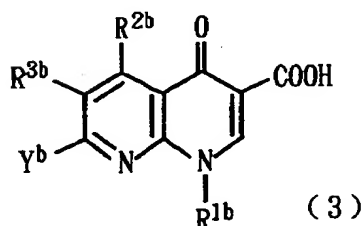
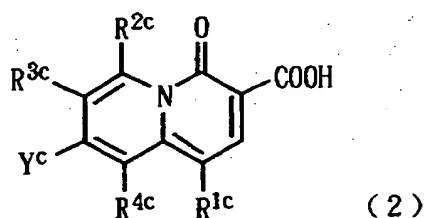
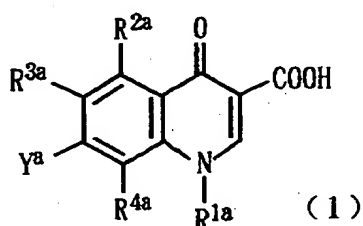
【請求項 8】 糖アルコールが、溶解熱  $-30\text{ cal/g}$  以下の糖アルコールである請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 9】 糖アルコールが、エリスリトールおよび／またはキシリトールである請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 10】 不快味を呈する薬物が、塩酸セトラキサート、エカパピド、ネフィラセタム、塩酸タランピシリン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チアラミド、塩化ベルベリン、ジキトキシシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、

クラリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸イン  
 デロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ピフェメラン、7β-[2-(2-  
 アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド  
 ]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン  
 酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩、(E)-  
 3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノン-5-イル)-  
 2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-プロペン酸、アミノフィリン、  
 テオフィリン、ジフェンヒドラミン、メトクロプラミド、フェニルブタゾン、フ  
 ェノバルビタール、アンピシリン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、ア  
 セトアミノフェン、エピリゾール、ピラジナミド、カフェイン、エチオナミド、  
 カルベジロール、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサジンアセタート、塩酸イミプラミ  
 ン、塩酸エフェドリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸テトラサイクリン、塩酸  
 ドキシサイクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸ノスカピン、塩酸パパベリン、臭化  
 水素酸デキストロメトルフアン、臭化チメピジウム、マレイン酸クロルフェニラ  
 ミン、酒石酸アリメマジン、塩酸ピルジカイニド、N-メチルスコポラミンメチ  
 ル硫酸塩、マレイン酸シネパジド、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、塩酸リジ  
 ン、酢酸リジン、生薬あるいは生薬の抽出物および次の一般式(1)~(4)

【化1】



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有することもある

$C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、置換基を有することもある  $C_3-C_6$  の環状アルキル基、置換基を有することもあるアリール基または置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基またはアミノ基を意味する。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$  および  $R^{3d}$  はそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

$R^{4a}$  または  $R^{4c}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基または置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシル基を意味する。

$R^{5d}$  は、水素原子または置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を意味する。

$Y^a$ 、 $Y^b$ 、 $Y^c$  および  $Y^d$  はそれぞれ独立して含窒素基を意味する。) で表されるピリドンカルボン酸化合物またはその塩から選ばれる薬物である請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 11】 不快味を呈する薬物が、オフロキサシンである請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 12】 不快味を呈する薬物が、レボフロキサシンである請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 13】 不快味を呈する薬物とワックス状物質の配合重量比が、1 : 1～1 : 5 であり、糖アルコールの含量が組成物中 10 重量%以上である請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 14】 ワックス状物質を加温融解し、不快味を呈する薬物を分散または溶解後、該液を用いて一次造粒して得られる造粒物と糖アルコールを混合または二次造粒することにより得られる請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。

【請求項 15】 一次造粒が、噴霧造粒である請求項 14 記載の粒状医薬組成物。



【請求項 16】 一次造粒物の粒子径が 50～200  $\mu\text{m}$  である請求項 14 または 15 記載の粒状医薬組成物。

【請求項 17】 ワックス状物質を加温融解し、不快味を呈する薬物を分散または溶解後、該液を用いて一次造粒して得られる造粒物と糖アルコールを混合または二次造粒することを特徴とする粒状医薬組成物の製造法。

【請求項 18】 請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物を含有することを特徴とする経口用医薬製剤。

【請求項 19】 剤形が散剤または顆粒剤である請求項 18 記載の経口用医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は薬物のもつ不快味をマスキングし、かつ服用感の良好な粒状医薬組成物およびこれを用いた製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

経口投与する製剤が不快味を有する場合、服用者のコンプライアンスの低下を来し、期待した治療効果が得られないことが多い。

【0003】

細粒剤に関する不快味のマスキング法としては、水不溶性高分子を用いたスプレーコーティング法、マイクロカプセル化または甘味剤の添加による方法等が知られている。水不溶性高分子を用いたスプレーコーティング法については、例えば特開昭 62-30709 号公報に、薬物を含む核をエチルセルロースで被覆する持続性製剤が開示されており、エチルセルロース膜の厚みを変えることで薬物の放出速度を調節できると記載されている。しかしこれは持続性製剤の技術であり、不快味のマスキング性を兼ね備えた速放性製剤に用いられる技術ではない。また水不溶性高分子を用いて被膜を施したものは、口に含んだ際に異物感があったり、入れ歯に挟まったときに痛いなど服用性に問題がある。一方、マイクロカプセル化による方法は、有機溶媒を使用することなどにより製法が複雑なことに

加え収率が低く製造コストが高いという欠点を有する。また甘味剤の添加による方法は、不快味が強い薬物に対してはマスキング効果が十分でない。

## 【0004】

また、特開平7-242568号公報には、融点45～90℃の疎水性物質および界面活性剤を加温溶解し、不快な風味を呈する薬物および導水剤を溶解または懸濁後、該液を噴霧造粒して得られる粒状製剤が開示されている。界面活性剤および導水剤を添加する目的は、薬物の溶出性を速やかにするためであり、組成物中にそれぞれ5～35%含有されている。しかしながら、界面活性剤は安全性の観点からその使用量は少ない方が好ましい。さらに噴霧造粒後の製剤加工を考慮すると、噴霧造粒物中の添加剤使用量は少ない方が、噴霧造粒後の製剤加工において他の添加剤を多く使用出来るため望ましく、したがって、界面活性剤および導水剤は出来る限り使用しない方が有利である。特開平7-267850号公報には、1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子および1種または数種のワックス状物質を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒することによって得られる医薬組成物が開示されている。水溶性高分子を添加する目的は、上記と同様に薬物の溶出性を速やかにするためであり、この組成物中に5～60%を配合している。しかしながら、水溶性高分子は、上記と同様の理由から使用しないか、あるいは出来るだけ少ない方が好ましい。

## 【0005】

また、固形の粒状物、特に散剤の満たすべき品質として、上述した不快味マスキング性の他に良好な経管投与適性が挙げられる。経管投与とは、主に製剤を嚥下できない服用者に対して実施される投与方法で、散剤を水に分散させた後シリンジに移し、これを服用者の鼻や腹部から消化管内に挿入されたチューブに注入して投与方法である。投与は分散液を用時調製することが多いため、散剤には短時間で均一に分散し、かつシリンジおよびチューブ内で詰まらないことが要求される。しかしながら、メタクリル酸コポリマー等のpH依存性高分子でコーティングした散剤は、精製水やブドウ糖等の非電解質液中で凝集し、シリンジやチューブ内での詰まりを生じるため経管投与に適さない。また、乳糖等の糖類を賦

形剤として使用した散剤もシリンジやチューブ内での詰まりを生じるため経管投与には適さない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

したがって本発明の目的は、薬物のもつ不快味のマスキング性に優れ、服用感が良好な粒状医薬組成物およびこれを用いた製剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、不快味を呈する薬物を配合した粒状物を製造し、その性能について種々検討してきたところ、不快味を呈する薬物とワックス状物質に加えて糖アルコールを配合すれば、全く意外にも不快味のマスキング効果に優れ、服用感が良好な医薬製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。また、この医薬製剤は経管投与も可能であることも見出した。

【0008】

すなわち、本発明は、不快味を呈する薬物、ワックス状物質および糖アルコールを含有する粒状医薬組成物、その製造法、およびこの粒状医薬組成物を含有する経口用医薬製剤を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明において、不快味とは、服用者が薬物を口中に含んだとき感じる苦味、渋味、辛味、刺激、さらにはにおいも包含する。

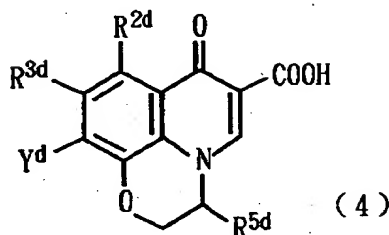
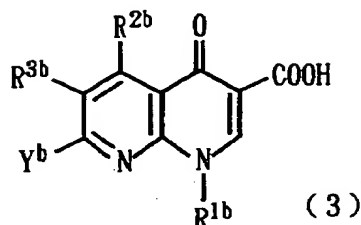
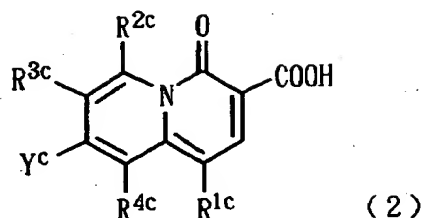
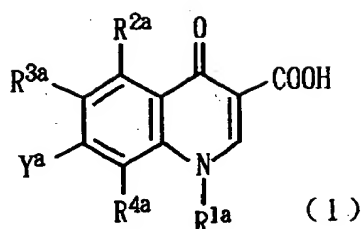
【0010】

本発明において不快味を呈する薬物としては、上記不快味を呈し、医薬として用いられる薬物であれば特に制限されるものではない。例えば塩酸セトラキサート、エカパピド、ネフィラセタム、塩酸タランピシリン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チアラミド、塩化ベルベリン、ジキトキシシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシ

ウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ビフェメラン、7β- [2- (2-アミノチアゾール-4-イル) -2- (Z) -ハイドロキシイミノアセトアミド] -3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチルエステル塩酸塩、(E) -3- (2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノ-5-イル) -2- [5- (3-ピリジル) ペンチル] -2-プロペン酸、アミノフィリン、テオフィリン、ジフェンヒドラミン、メトクロプラミド、フェニルブタゾン、フェノバルビタール、アンピシリン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、アセトアミノフェン、エピリゾール、ピラジナミド、カフェイン、エチオナミド、カルベジロール、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサジンアセタート、塩酸イミプラミン、塩酸エフェドリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸ソスカピン、塩酸パペリン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、臭化チメピジウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸ビルジカイニド、N-メチルスコブラミンメチル硫酸塩、マレイン酸シネバジド、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、塩酸リジン、酢酸リジン、エンゴサク、オウバク、オウレン、ホミカ、マオウ、トコン、ロートコン、ベラドンナ、クジン等の生薬あるいはこれら生薬の抽出物、次の一般式 (1) ~ (4)

【0011】

## 【化 2】



## 【0012】

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ はそれぞれ独立して、置換基を有することもある $C_1-C_6$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、置換基を有することもある $C_3-C_6$ の環状アルキル基、置換基を有することもあるアリール基または置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ および $R^{2d}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有することもある $C_1-C_6$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基またはアミノ基を意味する。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

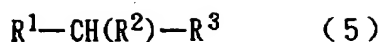
$R^{4a}$ または $R^{4c}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもある $C_1-C_6$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基または置換基を有することもある $C_1-C_6$ の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基を意味する。

$R^{5d}$ は、水素原子または置換基を有することもある $C_1-C_6$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を意味する。

$Y^a$ 、 $Y^b$ 、 $Y^c$  および  $Y^d$  はそれぞれ独立して含窒素基を意味する。) で表されるピリドンカルボン酸化合物またはその塩、および次の一般式 (5)

## 【0013】

## 【化3】



## 【0014】

〔式中、 $R^1$  は、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲン原子、フルオロ置換- $C_1-C_4$ アルキル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、フルオロ置換- $C_1-C_4$ アルコキシ基、シアノ基およびニトロ基からなる群より選ばれる置換基を1~3個有していてもよいフェニル基を示し、

$R^2$  は、水素原子、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、またはハロゲン原子、水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基若しくはシアノ基で置換されることもある $C_1-C_7$ 脂肪族アシル基を示し、

$R^3$  は、水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基若しくは $C_1-C_6$ アルカノイルオキシ基で置換された $C_1-C_4$ アルコキシ基、 $C_7-C_{14}$ アラルキルオキシ基、 $C_1-C_{18}$ アルカノイルオキシ基、 $C_3-C_7$ シクロアルキルカルボニルオキシ基、 $C_6-C_{10}$ アリールカルボニルオキシ基、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基若しくは $C_7-C_{14}$ アラルキルオキシカルボニルオキシ基で置換されることもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基を示す。〕

で表される4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン類またはその塩から選ばれる薬物を挙げるができる。

## 【0015】

前記の一般式(1)~(4)で表されるピリドンカルボン酸化合物およびその塩は、特開昭53-141286号公報、特開昭55-31042号公報、特開昭57-46986号公報、特開昭57-77683号公報、特開昭60-36482号公報、特開昭60-64979号公報、特開昭60-228479号公報、特開昭62-252772号公報、特開昭62-252790号公報、特開昭62-277362号公報、特開平1-230558号公報、特開平1-258666号公報、特開平1-294680号公報、特開平2-28178号公報

、特開平 2-124873 号公報、特開平 2-231475 号公報、特開平 5-271229 号公報、特開平 7-309864 号公報、特開平 8-41050 号公報、WO91/02526 号公報、WO94/14794 号公報、WO94/15933 号公報、WO95/5373 号公報、WO96/37475 号公報、WO96/39407 号公報、WO97/29102 号公報、WO97/19072 号公報、WO97/40037 号公報、WO98/02431 号公報、WO98/13370 号公報、WO98/18783 号公報、WO98/24781 号公報、WO98/52939 号公報、WO98/54169 号公報および WO98/58923 号公報等に記載され、これら公開公報には製造方法も記載されている。また、一般式 (5) で表される化合物およびその塩は、特開昭 50-46688 号公報、特開昭 58-10583 号公報、特開昭 59-27895 号公報、特開平 6-41139 号公報等に記載の方法により製造することができる。

#### 【0016】

上記一般式 (1) ~ (5) で表される化合物は、不斉炭素を有する場合があります、光学異性体またはジアステレオ異性体が存在する場合もあるが、純粋な形態のこれらの異性体、これら異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明に含まれる。また、上記一般式 (1) ~ (5) で表される化合物またはそれの塩は、水和物、溶媒和物として存在する場合もあるが、これらも本発明に含まれる。

#### 【0017】

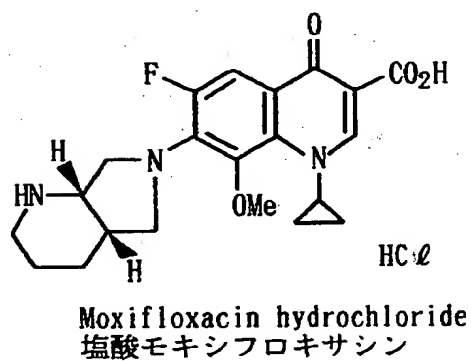
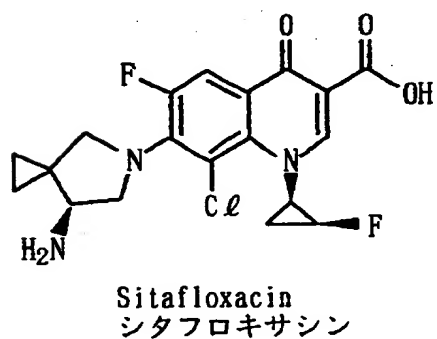
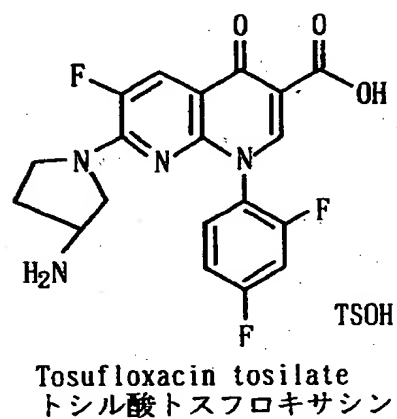
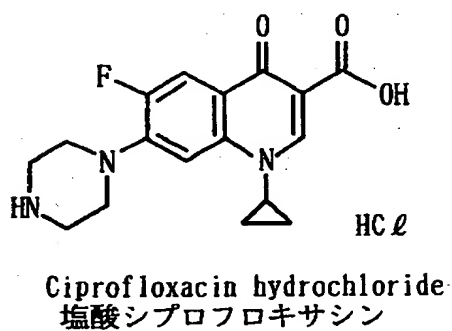
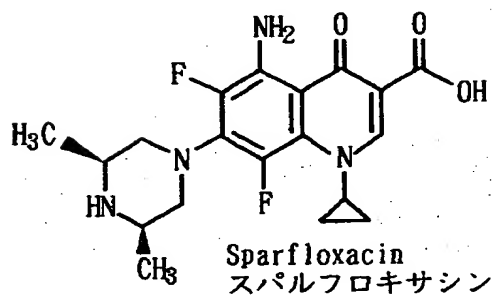
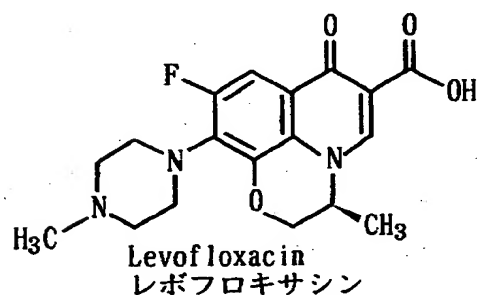
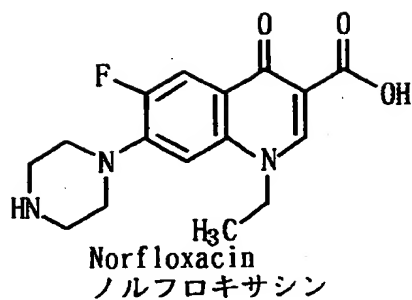
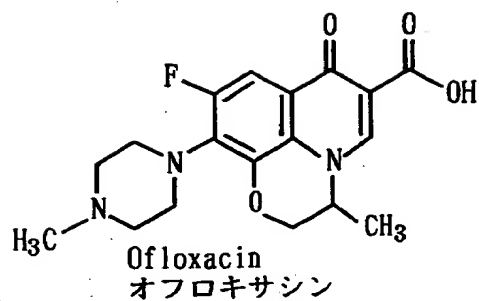
本発明において、不快味を呈する薬物としては、マスキング効果の点でワックス状物質に難溶性であるのが好ましく、さらに水溶性でワックス状物質に難溶性であるのがより好ましい。

#### 【0018】

また、上記一般式 (1) ~ (4) で表される化合物またはその塩のうちの好ましい例としては、下記の化合物またはその塩が挙げられる。

#### 【0019】

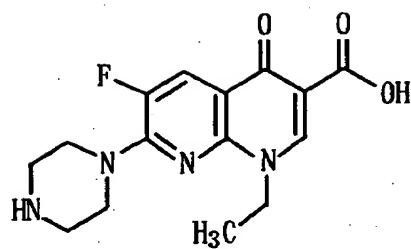
【化 4】



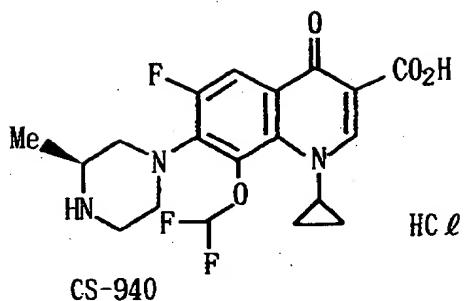
【0020】



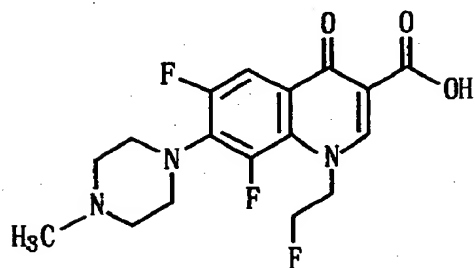
【化 5】



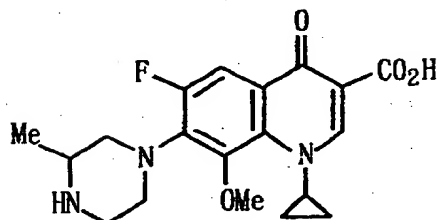
Enoxacin  
エノキサシン



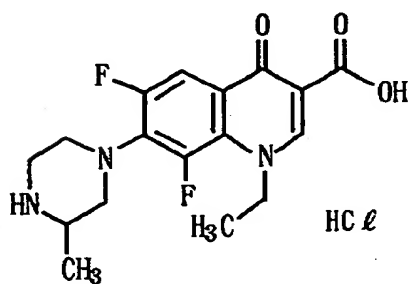
CS-940



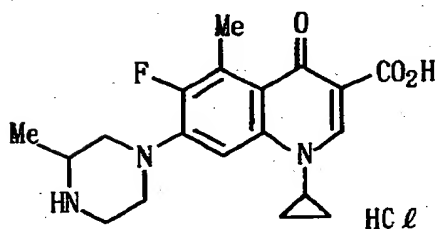
Fleroxacin  
フレロキサシン



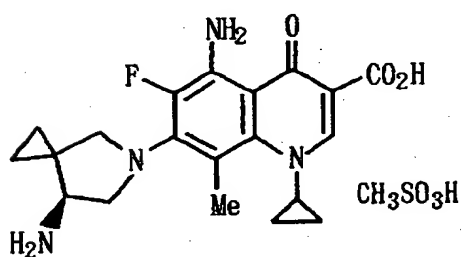
Gatifloxacin  
ガチフロキサシン



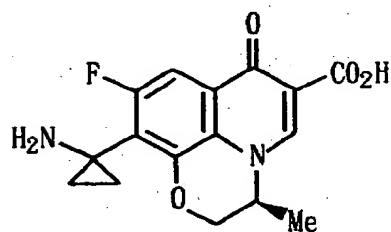
Lomefloxacin hydrochloride  
塩酸ロメフロキサシン



Grepafloxacin hydrochloride  
塩酸グレパフロキサシン



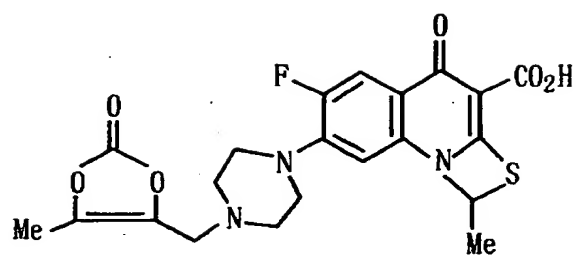
HSR-903



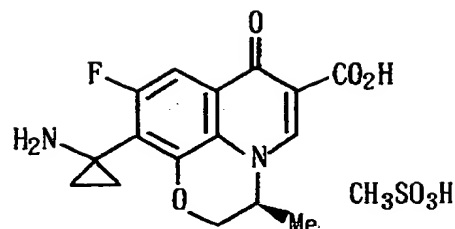
Pazufloxacin  
パズフロキサシン

【0021】

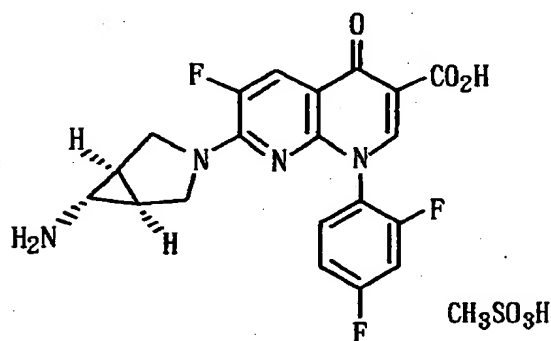
【化 6】



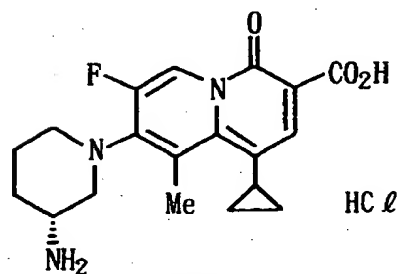
Prulifloxacin  
プルリフロキサシン



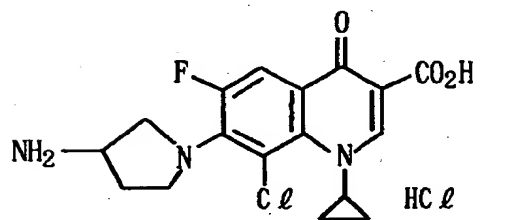
Pazufloxacin mesilate  
メシル酸パズフロキサシン



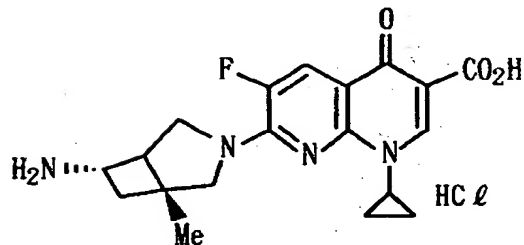
Trovafloxacin mesilate  
メシル酸トロバフロキサシン



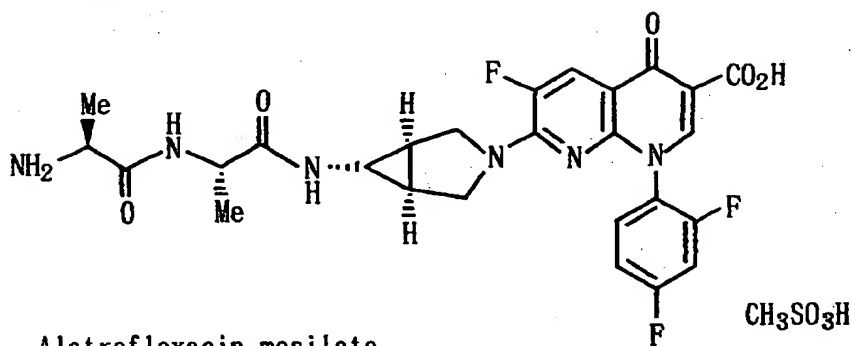
A-99058.L



Clinafloxacin hydrochloride  
塩酸クリナフロキサシン



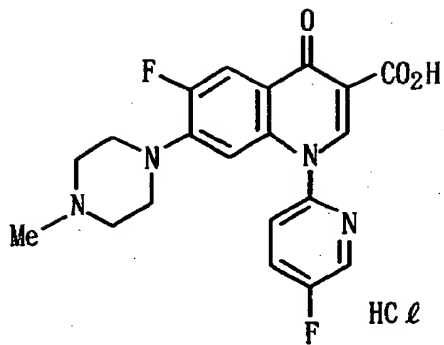
Ecenofloxacin  
エセノフロキサシン



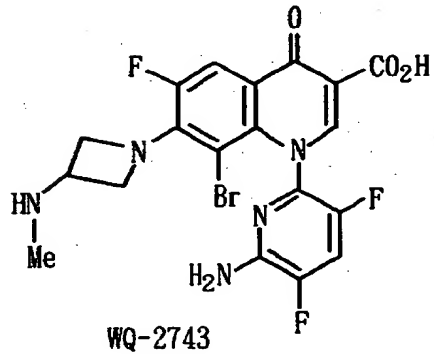
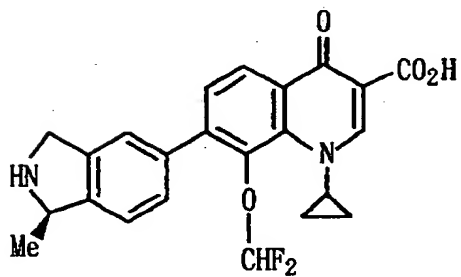
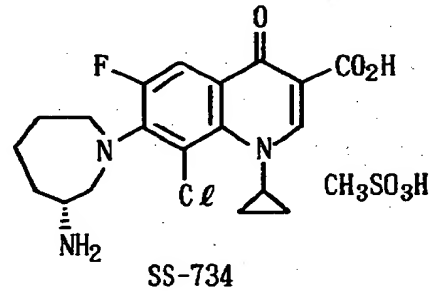
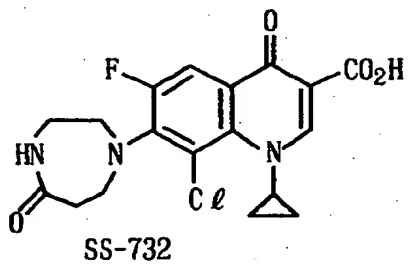
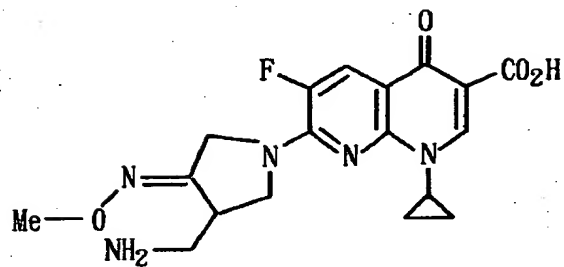
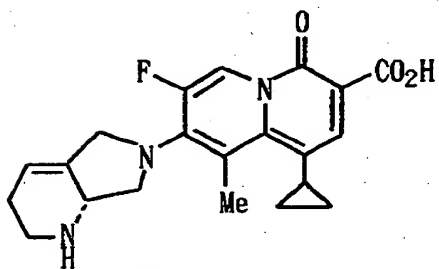
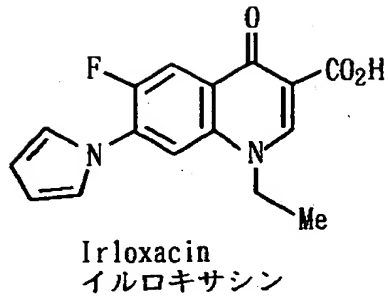
Alatrofloxacin mesilate  
メシル酸アラトロフロキサシン

【0022】

【化 7】

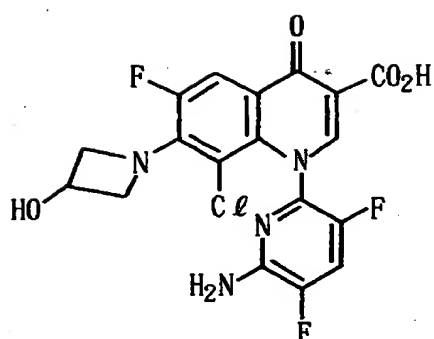


Pandofloxacin hydrochloride  
塩酸ファンドロキサシン

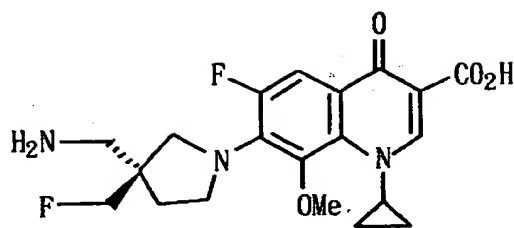


【0023】

【化 8】



WQ-3034



Y-688

【0024】

また、上記一般式（5）で表される化合物またはその塩のうち、好ましい例としては、下記のもの挙げられる。

2-ヒドロキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ヒドロキシ-5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ヒドロキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-プロピオニルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ブチリルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ピバロイルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-バレリルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ヘキサノイルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオ

ロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2- $\alpha$ -ブトキシカルボニルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ピバロイルオキシメトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル) - 2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-フルオロベンジル) - 2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ヒドロキシ-5-( $\alpha$ -2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-クロロベンジル) - 2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-クロロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-フルオロベンジル) - 2-オキソ-2,

4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-(2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (一般名: チクロピジン、塩酸チクロピジンとして入手可能)、

5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (一般名: クロピドグレル、硫酸クロピドグレルとして入手可能)、

5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジンおよび

5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン並びにそれらの塩。

本発明において、不快味を呈する薬物としては、オフロキサシン、レボフロキサシン、シタフロキサシンハイドレート、塩酸セトラキサート、ネフィラセタム、塩酸チクロピジンおよび硫酸クロピドグレルが好ましい。

#### 【0025】

本発明におけるワックス状物質 (具体的には、融点 40~150℃) の例としては、例えば、油脂として、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、硬化ナタネ油、硬化綿実油等の各種硬化油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、牛脂等の植物性または動物性油脂; アルコールおよび多価アルコールとして、ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール、マクロゴール 4000、マクロゴール 6000 等のポリエチレングリコール; 脂肪酸およびその誘導体として、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、モノ脂肪酸グリセリン、トリ脂肪酸グリセリン等

のグリセリン脂肪酸エステルおよびショ糖脂肪酸エステル；またはそれらの2種以上の混合物が挙げられる。このうち、硬化油、脂肪酸、脂肪酸の誘導体が好ましく、硬化油、高級脂肪酸、脂肪酸エステルがさらに好ましく、硬化油、モノ脂肪酸グリセリン、トリ脂肪酸グリセリン、ステアリン酸が特に好ましい。また、薬物の不快味のマスキング効果の点から、ワックス状物質の融点は、薬物の融点よりも低いものが好ましい。

## 【0026】

本発明における糖アルコールとしては、溶解熱が小さいものが好ましく、例えば、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトールまたはそれらの2種以上の混合物が好ましい。服用感の点から、溶解熱 $-30\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが好ましく、エリスリトール、キシリトールが特に好ましい。

## 【0027】

本発明において、不快味を呈する薬物とワックス状物質の重量比は、不快味のマスキング効果および溶出性のバランスの点から、 $1:1\sim 1:5$ が好ましく、より好ましくは $1:2\sim 1:3$ の範囲である。さらに、糖アルコールの配合量は不快味のマスキング効果、溶出性および服用感の観点から、粒状組成物中10重量%以上が好ましく、 $10\sim 99.9$ 重量%がより好ましく、 $20\sim 80$ 重量%がさらに好ましく、 $30\sim 70$ 重量%が特に好ましい。

## 【0028】

本発明の粒状医薬組成物は、ワックス状物質を加温融解し、不快味を呈する薬物を分散または溶解後、該液を用いて一次造粒して得られる造粒物と糖アルコールを混合または二次造粒することにより製造される。

## 【0029】

ここで、一次造粒手段としては、噴霧造粒、熔融造粒および該液を冷却固化後粉砕してもよいが、噴霧造粒が好ましい。中でも、スプレーチリング法、スプレードライ法は、造粒物を舌の上にのせてもザラツキ等の異物感を感じない程度の粒子径をもつ微粒子に容易にできるため好ましい。粒子径としては、 $50\sim 200\text{ }\mu\text{m}$ 、特に $80\sim 120\text{ }\mu\text{m}$ が好ましい。

## 【0030】

ここで、一次造粒手段として噴霧造粒を採用した場合には、スプレーチリング工程での製造機内壁への付着軽減の目的で界面活性剤を少量添加してもよい。界面活性剤の添加量は、一次造粒物に対して0.5～5重量%、特に1～4重量%程度とするのが好ましい。

#### 【0031】

一次造粒により得られた粒状物と糖アルコールとを二次造粒する手段としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤溶液を用いた湿式流動層造粒法、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン等の低融点物質を結合剤とする溶融造粒法を挙げることができる。

#### 【0032】

本発明の粒状医薬組成物は、前記のような方法により得られるものが好ましい。すなわち、前記の一次造粒法を採用することにより、薬物はワックス状物質中に均一に分散されて、粒子を形成しており、口中での溶解は極めて少ないため薬物の有する不快味は良好にマスキングされる。口中では糖アルコールが唾液により10秒程度で溶解するため、薬物が分散されたワックス状物質粒子のみが残存するが、ワックス状物質粒子は微小な球体であるため異物感を感じない。また、糖アルコール、とりわけエリスリトール、キシリトールは口に含むと甘味があり、清涼感があるため薬物の不快味のマスキングに寄与する。ワックス状物質粒子は嚥下されたのち、消化管内で薬物を放出し、放出された薬物は生体内に吸収される。

#### 【0033】

本発明の粒状医薬組成物は、そのまままたは必要に応じて他の添加剤を配合して、散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口用医薬製剤とすることができる。中でも散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤が好ましい。

#### 【0034】

ここで用いられる他の添加剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン



等の結合剤；アスパルテーム、サッカリンナトリウム、サッカリン、ソーマチン、ステビア等の甘味剤；dl-メントール、l-メントール等の香料；軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸アルミニウム、エチルセルロース等の流動化剤；クロスカルメロースナトリウム、デンプングルコール酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤等が挙げられる。ここで、添加物中には水溶性高分子が含まれるが、本発明においては製剤中0.1～5重量%、特に1～4重量%と少量であるのが好ましい。

#### 【0035】

##### 【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限られるものではない。

#### 【0036】

##### 実施例1

モノステアリン酸グリセリン200重量部を約90℃で融解させ、レボフロキサシン100重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し微小な造粒物を得た。この造粒物300重量部にエリスリトール630重量部を加え、流動層造粒機を用いて混合後、ポリビニルアルコールとして10重量部相当量の10W/V%のポリビニルアルコール水溶液を噴霧し、流動造粒した。噴霧終了後、引き続き流動層造粒機内で乾燥を行い造粒物を得た。この造粒物を30号篩（目開き500 $\mu$ m）を用いて篩過し散剤を得た。

#### 【0037】

##### 実施例2

モノステアリン酸グリセリン197重量部を約90℃で融解させ、その中にポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート（ポリソルベート80）を3重量部混合した。さらに、この混合液にレボフロキサシン100重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し微小な造粒物を得た。この造粒物300重量部にエリスリトール630重量部を加え、流動層造粒機を用いて混合後、ポリビニルアルコールとして20重量部相当量の10W/V

V%のポリビニルアルコール水溶液を噴霧し、流動造粒した。噴霧終了後、引き続き流動層造粒機内で乾燥を行い造粒物を得た。この造粒物を30号篩（目開き $500\mu\text{m}$ ）を用いて篩過し散剤を得た。

#### 【0038】

実施例1および2と同様にして、薬物としてオフロキサシン、シタフロキサシンハイドレート、塩酸セトラキサートまたはネフィラセタムを用いた散剤をそれぞれ製造した。

#### 【0039】

##### 試験例1（不快味マスキング性評価：官能試験1）

実施例1で得られた散剤940mg、実施例2で得られた散剤950mgにつき官能試験を行った。レボフロキサシンとして100mg相当量の散剤を実際に口に含み味および服用感を評価した。いずれの散剤も薬物のもつ極めて強い不快味が30秒以上マスキングされることを確認した。また、服用後、10秒経過時には口中での異物感は感じられなかった。

#### 【0040】

##### 試験例2（不快味マスキング性評価：溶出試験1）

実施例1で得られた散剤940mg、実施例2で得られた散剤950mgにつき不快味マスキング試験を行った。不快味マスキング試験は溶出試験装置を用い、試験液には精製水500mLを用い、試験液温度 $37^{\circ}\text{C}$ 、パドル法、回転数100rpmで実施した。対照として薬物単独を用いた。結果を表1に示す。薬物の初期の溶出は薬物単独に比較して顕著に抑制された。

#### 【0041】

【表 1】

溶出試験結果

時間 (秒)	10	20	30	60
薬物単独	58	83	93	103
実施例 1	2	6	12	29
実施例 2	5	12	19	40

【0042】

## 試験例 3 (経管投与適性評価 1)

実施例 1 および実施例 2 で得られた散剤につき経管投与適性を評価した。それぞれ 950mg を精製水 20mL に分散させた。この分散液をデイスポーザブルシリンジに移し、経腸栄養補給用チューブ (日本シャーウッド製「アーガイル」ニューエンテラルフィーディングチューブ、内径 1.0mm) を接続した。シリンジより分散液を押し出し、シリンジ先端およびチューブ先端への詰まりを評価した。その結果を表 2 に示す。

【0043】

【表 2】

経管投与適性評価結果

	結 果
実施例 1	シリンジ先端およびチューブ先端への詰まりは全く認められなかった
実施例 2	シリンジ先端およびチューブ先端への詰まりは全く認められなかった

【0044】

実施例 1 および実施例 2 では詰まりは生じず円滑な投与が可能であることを確認した。

【0045】

## 試験例 4 (溶出試験)

実施例 1 で得られた散剤 940 mg、実施例 2 で得られた散剤 950 mg につき溶出試験を行った。溶出試験は溶出試験装置を用い、試験液には日本薬局方崩壊試験液第 1 液 900 mL を用い、試験液温度 37℃、パドル法、回転数 50 rpm で実施した。その結果、表 3 に示すように、これらの散剤は、良好な溶出性を示すことを確認した。

【0046】

【表 3】

## 溶出試験結果

(平均溶出率 (%))

時 間	5 分後	10 分後	20 分後	30 分後	45 分後	60 分後
実施例 1	100	100	100	100	100	100
実施例 2	98	98	98	98	98	98

【0047】

## 【発明の効果】

本発明によれば、薬物のもつ不快味のマスキング性に優れ、服用感が良好であって、高齢者、小児、嚥下困難な患者にとっても容易に服用できる医薬製剤が得られる。この製剤は、経管投与にも適する。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 不快味を呈する薬物、ワックス状物質および糖アルコールを含有する粒状医薬組成物、その製造法およびこの粒状組成物を配合した経口用医薬製剤。

【効果】 この製剤は、薬物のもつ不快味のマスキング性に優れ、服用感が良好であって、高齢者、小児、嚥下困難な患者にとっても容易に服用できる。さらには経管投与にも適する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

氏 名 第一製薬株式会社